Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Erwin Kehrer.

Welche Hormone beeinflussen die motorischen Funktionen des exstirpierten überlebenden Uterus?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

Vorgelegt von
Wolrad Uckeley,
Medizinalpraktikant aus Greifswald.

Marburg 1935.
Druck der Kurhessischen Verlagsdruckerei (Köhler), Marburg a. d. Lahn.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg am 28. Oktober 1935.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Geh. Med.-Rat Professor Dr. E. Kehrer.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Einleitung.

Die Schleimhautveränderungen des Uterus in verschiedenen Stadien des ovariellen Zyklus sind durch die grundlegenden Untersuchungen von Hitschmann und Adler und vor allem Robert Meyer und Robert Schröder mit ihren Schülern heute allgemein bekannt. Es besteht die innigste Abhängigkeit des Aufbaues der Corpusschleimhaut von dem in dauerndem Wechsel befindlichen Funktionszustand der Ovarien, von der Inkretion des Follikel- und Corpus luteum-Hormons, und man kann aus dem Wandel der ersteren die augenblickliche Beschaffenheit der letzteren genau bestimmen.

In so eindeutiger Weise diese Zusammenhänge aufgeklärt sind, so weit gehen die experimentellen Ergebnisse über die Beeinflussung der motorischen Funktionen der Uterusmuskulatur infantiler, gravider und puerperaler Tiere durch die Hormone der Ovarien und auch anderer endokriner Drüsen auseinander. Fest steht nur, daß das Follikelhormon und das Hypophysenvorderlappenhormon das Wachstum des uterinen Hohlmuskels beträchtlich fördern. Wie sich die Uteruskontraktionen nach Charakter, Tonus und Intensität dem sogenannten östralen Zyklus anlehnen, anders ausgedrückt, ob auch die motorischen Funktionen des Uterus einen mehr oder weniger deutlichen Synchronismus mit den einzelnen Eierstocksfunktionen erkennen lassen, ist noch nicht genügend geklärt.

Im Schrifttum gibt es mehrere Arbeiten, die auf die angegebene Richtung eingestellt sind. Aber eben so reich und verschieden, wie die Zahl der Untersucher, sind die erzielten Ergebnisse. Sie sind geradezu als verwirrend zu bezeichnen und lassen erkennen, wie wenig sich die Mehrzahl der Untersucher vor der Prüfung der Hormone auf die Muskelfunktionen des Uterus mit den physiolcgischen Bewegungstypen

auseinandergesetzt haben. Pathologisches Geschehen aber kann man nur auf Grund des physiologischen verstehen.

Unsere Versuche gingen aus von der Kehrerschen Methode am exstirpierten überlebenden Uterus, die in zahllosen Arbeiten beschrieben, von zahllosen Untersuchern benutzt und daher als allgemein bekannt vorausgesetzt werden darf. Kurz gesagt bedienten also auch wir uns des exstirpierten überlebenden Meerschweinchen-Uterus, der unmittelbar nach Tötung des Tieres der Bauchhöhle entnommen, in körperwarme, von perlendem Sauerstoff durchströmte Ringerlösung verbracht wurde und nach seiner Suspension automatisch die Bewegungen in Kurven auf der berußten Trommel des Kymographen aufschrieb. Erst der nach einiger Zeit seine gleichmäßigen, rhythmischen, pendelartigen Kontraktionen registrierende Uterus wurde zu den Versuchen benutzt Die Wichtigkeit dieser Tatsache scheint bisher wenig beachtet worden zu sein, denn aus den Kurven, die von anderer Seite veröffentlicht worden sind, läßt sich vielfach herauslesen, daß ganz irreguläre und atypische Bewegungen des Uterus als Ausgangspunkt bei den Versuchen verwandt wurden. Damit aber hatte sich von vorneherein ein bedenklicher Versuchsfehler eingeschlichen. Brauchbar aber ist, wie vorhin bereits angedeutet wurde, nur das Organ, das in physiologischer Weise arbeitet und nicht von vornherein unter irgend einer abnormen Wirkung steht. Als eine solche ist schon die bloße Berührung des Uterus oder des zur Suspension verwandten Glasrohrs, ein stärkeres oder schwächeres Durchperlen von Sauerstoff, ein Anstoßen an die Glasschale oder den Schreibhebel, eine Erhöhung oder Erniedrigung der Temperatur der Ringer- oder Locke-Nährflüssigkeit, die konstant bei Körpertemperatur = 37 bis 37,5° C gehalten werden muß, zu verstehen. Es zeigt sich eben der exstirpierte überlebende Uterus als ein Testobjekt von so außerordentlicher Zartheit, Genauigkeit und Ueberempfindlichkeit, daß dafür der Ausdruck „mimosenhaft" oder „elektroskopartig" gut zu passen scheint.

Welche Hormone sind nun zur Prüfung ihrer Wirkung auf die motorischen Funktionen des exstirpierten überlebenden Meerschweinchen-Uterus geeignet?

Zunächst sei gesagt, daß das sogenannte Hypophysenhinterlappenhormon, das unter den verschiedensten Namen als Pituglandol, Pituitrin, Hypophysin usw. im Handel ist, und das Adrenalin s. Suprarenin für unsere Versuche nicht in

Frage kommen konnte, da die Wirkungen auf die glatte Muskulatur, insbesondere auch auf die des Uterus längst bekannt sind und allgemeine praktisch-geburtshilfliche Verwendung gefunden haben.

Follikel-Hormon.

Wir begannen unsere Versuchsreihe mit Follikulin, und zwar zunächst dem völlig reinen kristallinischen Präparat, das uns von Herrn Professor Dr. Butenandt-Danzig selbst in liebenswürdiger und dankenswerter Weise in den benötigten kleinen Mengen überlassen worden war. Nach Lösung des Pulvers in 37° C warmer Ringerflüssigkeit gaben wir diese in verschiedenen Mengen in die den Uterus enthaltende, mit 175 ccm Ringerlösung gefüllte Glasschale. Der Tonus des Uterus, die Zahl und Stärke seiner Kontraktionen zeigte in den meisten Kurven nicht die geringste Aenderung.

In mehreren Versuchen bedienten wir uns auch des Follikelhormon-Präparates der Firma Degewop, das bereits von Siegert für ähnliche Versuche benutzt worden war. Auch dieses Präparat zeigte keinen Einfluß auf den Uterusmuskel.

Zu mehreren Versuchen verwendeten wir auch das von der Firma Lowens Kemiske in Kopenhagen hergestellte Follikelhormon-Trockenpräparat „Antex", von dem jede Ampulle 200 M. E. Follikelhormon enthält. Nachdem die Substanz in der beigefügten 0,9 prozentigen NaCl-Lösung gelöst worden war, spritzten wir sie vorsichtig dem üblichen, 175 ccm Ringerlösung fassenden Bade zu. Aber auch dieses Follikelhormon blieb auf die Bewegung des Uterus ohne Einfluß. Dieses Ergebnis widerspricht dem von Brouha und Simonnet erhaltenen. Diese prüften den Einfluß der Follikelflüssigkeit auf den überlebenden Uterus. Sie fanden eine erregende Wirkung. Wir müssen unseren Ergebnissen nach annehmen, daß diese auf irgendeinem Kunstfehler beruhte und mit dem Follikelhormon nichts zu tun hat.

Corpus-luteum-Hormon.

Versuche mit Corpus-luteum-Hormon-Trockensubstanz ließen sich nicht durchführen. Denn diese Präparate befinden sich alle in öliger Emulsion, und eine solche ist zur Verwendung am Kehrerschen Präparat nicht geeignet.

Nebennierenrinden-Hormon.

Versuche mit dem nach dem Verfahren der Amerikaner Swingle und Pfiffner hergestellten Nebennierenrindenhormon „Cortin" konnten auch nicht angestellt werden, da es uns von der chemischen Fabrik Degewop-Berlin nur in sirupartiger Lösung angeboten wurde und deshalb für eine Verwendung in unserer Versuchsanordnung nicht in Betracht kam. Das Cortin findet bereits in intramuskulären oder intravenösen Injektionen besonders beim Morbus Addison Verwendung und könnte daher nur zu Versuchen am lebenden Tier benutzt werden.

Epithelkörperchen-Hormon.

Von Interesse erschien uns die Prüfung eines pulverisierten Epithelkörperchenpräparates, wie es uns die chemische Fabrik Henning-Berlin, allerdings ohne Garantie für die geforderte absolute Reinheit, überlassen hat. Nach den Angaben derselben ist das Präparat bei PH 7,2 bis auf eine geringe Trübung löslich. Eine Dosis von 0,1 g der Substanz entspricht 30 g frischer Drüse. Wir benutzten für unsere Versuche jeweils 0,02 g Substanz, gelöst in 5 ccm warmer Ringerlösung, und gaben diese in 2 Portionen dem Ringerbad zu. Schon bei Zugabe der ersten Portion = 2,5 ccm konnten wir jedesmal eine deutliche Tonussteigerung mit vermehrten Kontraktionen nachweisen, die durch die zweite Zugabe, einige Minuten später, in eine Dauerkontraktur überging.

Ob aber diese Wirkung von dem Epithelkörperchenhormon oder vielleicht von irgend einer Verunreinigung des Präparates durch Eiweißkörper, Salze oder dergleichen abhängt, läßt sich nicht entscheiden.

Insulin.

Die Einwirkung von Insulin auf den Meerschweinchenuterus wurde unter Benutzung eines pulverisierten reinen Trockeninsulins geprüft, das uns in salzsäurer, wasserlöslicher Form von den I. G. Farbwerken Höchst a. M. überlassen worden war.

Nach Angabe der Firma wurden 5 mg Substanz = 102,5 internationale Einheiten in 2 ccm 37° warmer Ringerlösung gelöst und in der Menge von 5 ccm in das 175 ccm enthaltende Ringerbad gegeben.

Aber niemals ist irgend ein Einfluß auf die Kontraktionen des Uterus feststellbar gewesen.

Auch Klaften (1935), sowie Joachimoglu und Metz haben Insulin am Kehrerschen Uterispräparat geprüft; es geschah aber in anderer Weise. Klaften hängte den überlebenden Meerschweinchenuterus, dessen Reaktionsweise zuvor mit Pituisan untersucht worden war, nach gründlichem Auswaschen des Präparates in ein Insulinbad (0,1 in 50facher Verdünnung) und bestimmte dann die Wirkung der gleichen Pituisanmenge. Er sah statt der erwarteten Steigerung eine Herabsetzung des Tonus des Uterusmuskels, eine Erschlaffung, und anschließend nur noch schwache Kontraktionen.

Die beiden rumänischen Autoren haben am isolierten Uterus gefunden, daß die Uteruswirkung des Hypophysenhinterlappenhormons „Pitokin" durch Insulin aufgehoben wird. Nach allen diesen Versuchen würde ein Antagonismus zwischen Pituitrin und Insulin bestehen; übrigens ist auch von Knaus und Clark ein Antagonismus zwischen Pitokin und Adrenalin, und zwar am isolierten Rattenuterus, gezeigt worden. Die Pitokin-Kontraktionen wurden durch Adrenalin gehemmt.

Schlußbetrachtungen.

Die Versuche über den Einfluß einiger Hormone auf die automatische Bewegung des nach der Methode von E. Kehrer überlebend gehaltenen Uterus haben beim Meerschweinchen zu folgenden Resultaten geführt:

1. Das Follikelhormon bleibt ohne Wirkung auf die motorische Funktion des Uterus.

2. Das Epithelkörperchen-Hormon hat eine leicht erregende Wirkung auf den überlebenden Uterus, die vermutlich aber auf Verunreinigung des erhältlichen Ausgangsmaterials beruht.

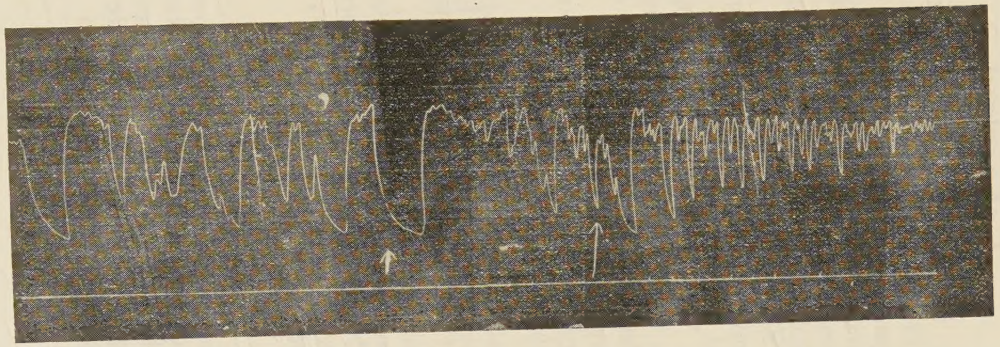
3. Dem Pankreasinsel-Hormon Insulin kommt kein Einfluß auf den überlebenden Uterus zu.

4. Thymuspräparate, Corpus-luteum-Präparate und Nebennierenrindenpräparate konnten zu den Versuchen nicht verwendet werden.

5. Die Ergebnisse unserer Versuche stehen in Uebereinstimmung mit der aus vielfachen Gründen aprioristisch annehmbaren Erwartung, daß von den Hormonen der endokrinen Drüsen nur den sogenannten Hypophysenhinterlappen- und Nebennierenmark-Präparaten eine erregende Wirkung auf den Uterushohlmuskel zukommt. Offenbar sind nur diese beiden Hormone zu praktisch-geburtshilflicher Anwendung als Wehenmittel geeignet.

Anhang.

Aus der Versuchsreihe mit Epithelkörperchen-Hormon (6 Versuche).



Auf die Reproduktion der Kurven der anderen Versuchsreihen konnten wir verzichten, da sich keine Wirkung nachweisen ließ. (Es wurden je 8 Versuche angestellt.)

Lebenslauf.

Ich wurde am 16. Juni 1909 in Greifswald als Sohn des damaligen Privatdozenten Lic. Alfred Uckeley und seiner Ehefrau Margarete geb. Frese geboren. Da mein Vater schon im folgenden Jahre nach Königsberg berufen wurde, verlebte ich meine Jugend in Ostpreußen. Ich besuchte das Königsberger Staatliche Wilhelms-Gymnasium, das ich Ostern 1929 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Nach einem Studium von 3 Semestern in Heidelberg ging ich nach Königsberg zurück und bestand dort im Sommer 1932 das Physikum. Als mein Vater Ostern 1934 das Ordinariat für Praktische Theologie an der Universität Marburg übernahm, setzte ich meine Studien dort fort und bestand daselbst Ende des Sommersemesters 1935 das Staatsexamen. Seit Juli 1935 bin ich als Medizinalpraktikant an der Marburger Universitäts-Frauenklinik tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten: Aßmann, Baur, Boeminghaus, Bostroem, Bruns, Caffier, Clauberg, Dittler, Freudenberg, Grüter, Heiß, Kaiserling, Kallius †, Kehrer, Klapp, Klewitz, Köhler, Kretschmer, Läwen, Leendertz, Lullies, v. Mikulicz-Radetzki, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, W. Scholtz, Schrader, Schwenkenbecher, Stenger, Stoeltzner, Thiel, Uffenorde, Versé, Weiß.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. E. Kehrer für die freundliche Ueberlassung des Themas und die gütige Anregung und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen.